



Home



Search



List

☐ Include**MicroPatent® PatSearch FullText: Record 1 of 1**

Search scope: US Granted US Applications EP-A EP-B WO JP ; Full patent spec.

Years: 1995-2002

Text: Patent/Publication No.: JP09175999

[no drawing available]

[Order This Patent](#)[Family Lookup](#)[Citation Indicators](#)[Legal Status](#)[Go to first matching text](#)

JP09175999 A

SPHERICAL GRANULE AND ITS PRODUCTION

FREUNT IND CO LTD

Inventor(s):SHICHIJO ISAKU ;KATO HISAYOSHI ;MIKAMI TOSHIO ;SAKATA YUJI

Application No. 07349432 JP07349432 JP, Filed 19951222,A1 Published 19970708

Abstract: PROBLEM TO BE SOLVED: To provide spherical granules having a layer part composed of respective specific filler and binder, having excellent dissolution performance, high hardness and smooth surface to prevent blocking trouble and useful for the production of granular medicine, etc., having controlled dissolution rate.

SOLUTION: This granule has a layer composed of (A) a filler containing fine powder of a water-soluble carbohydrate as at least a part of the filler and (B) a binder consisting of a water-soluble carbohydrate the same as or different from the component A and formed on the outer surface of a core. At least one of the water-soluble carbohydrate used as the binders of the component A or B is a saccharified starch or its reduction product. The objective granules can be produced by charging cores into a centrifugal rolling granulator having a rotary disk on the bottom of a vessel having a circular cross section at the part being in contact with the powder, adding an aqueous solution containing a water-soluble carbohydrate the same as or different from the above fine powder while scattering fine powder containing a water-soluble carbohydrate and granulating the carbohydrate. A saccharified starch or its reduction product is used as at least one of the fine powder or the water-soluble carbohydrates in the aqueous solution. The saccharified starch is preferably added to the above-mentioned aqueous solution.

Int'l Class: A61K00950; A61K04726 A61K00916

Patents Citing this On : No US, EP, or WO patents/search reports have cited this patent.



(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平9-175999

(43)公開日 平成9年(1997)7月8日

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 9/50			A 6 1 K 9/50	J
	47/26		47/26	B
// A 6 1 K 9/16			9/16	E

審査請求 未請求 請求項の数5 F D (全 6 頁)

(21)出願番号 特願平7-349432

(22)出願日 平成7年(1995)12月22日

(71)出願人 000112912

フロイント産業株式会社

東京都新宿区高田馬場2丁目14番2号

(72)発明者 七條 伊作

東京都新宿区高田馬場2丁目14番2号 フ

ロイント産業株式会社内

(72)発明者 加藤 久善

東京都新宿区高田馬場2丁目14番2号 フ

ロイント産業株式会社内

(72)発明者 三上 利夫

東京都新宿区高田馬場2丁目14番2号 フ

ロイント産業株式会社内

(74)代理人 弁理士 吉嶺 桂 (外1名)

最終頁に続く

(2)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 層部が填料と結合剤とから成り、該填料は少くともその一部が水溶性炭水化物の微粉末であり、該結合剤は該填料と同一または異なる水溶性炭水化物であって、前記填料または結合剤の水溶性炭水化物の少くとも一方は澱粉糖化物またはその還元物であることを特徴とする、核の外側に層部が形成されている球形顆粒。

【請求項 2】 前記層部が、層部と異なる組成の核の外側に形成されていることを特徴とする請求項 1 記載の球形顆粒。

【請求項 3】 前記核の外側に形成されている層部は蔗糖と澱粉と、澱粉糖化物またはその還元物との混合物から形成されていることを特徴とする請求項 1 または 2 記載の球形顆粒。

【請求項 4】 接粉部の水平断面が円形の容器の底部に回転円板を有する遠心転動造粒装置に核を仕込み、水溶性炭水化物を含む微粉末を散布しつつ、該微粉末と同一または異なる水溶性炭水化物を含む水溶液を添加して前記核の外側に層部を球形に形成させる転動造粒方法であって、前記微粉末と前記水溶液に含まれる水溶性炭水化物の少くとも一方が澱粉糖化物またはその還元物であることを特徴とする、核の外側に層部が形成されている球形顆粒の製造方法。

【請求項 5】 前記層部の形成に使用される澱粉糖化物またはその還元物は、前記水溶液に添加されていることを特徴とする請求項 3 記載の球形顆粒の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は水溶性炭水化物を主成分とする球形顆粒に関する。また、本発明は、核の外側に水溶性炭水化物からなる層部を球形に形成させる転動造粒方法による球形顆粒の製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】医薬品の溶出制御技術の一つとして、微小な球形顆粒の表面に薬剤と溶出制御層とをコーティングし、必要なら何種類かのかかるコーティング物を混合して所望の溶出特性に設定する方法が広く行なわれている。

【0003】このような顆粒状医薬品の製造に使用される球形顆粒としては、通常蔗糖または蔗糖と澱粉との混合物から製造されたものが広く用いられている。この球形顆粒は通常、蔗糖の結晶を核として遠心転動造粒装置に仕込み、蔗糖または蔗糖と澱粉との微粉混合物を振りかけながら蔗糖水溶液を噴霧し、核の外側に蔗糖または蔗糖と澱粉の外層部を形成させて製造されるものであって、該外層部の上層部は遠心転動作用によって外形が球形になるから、これを所望の粒度にまで成長させることにより製造されている。

【0004】上記の蔗糖単独、または蔗糖と澱粉からなる球形顆粒は広く実用に供されているものであるが、蔗

糖の球形顆粒は、蔗糖の吸湿性のため、ブロッキングし易い欠点があり、製造、輸送、保管等において取扱い難いだけでなく、強度的にも充分とは言えない。また、水に対する蔗糖の溶解速度が大きすぎるため、球形粒子の表面に薬剤層や溶出制御層をコーティングする際に水系の液を用いると、粒子同士が凝集したり、造粒装置の器壁に付着したりすることがある。

【0005】これに対して蔗糖と澱粉の球形顆粒は、ブロッキングし難く、取扱いが容易であるが、硬度（圧潰強度）が小さく、輸送中や、使用に際してこの球形顆粒上に薬物をコーティングする工程等で崩壊、破損する欠点があった。

【0006】このような欠点のない球形顆粒については、幾つかの提案がなされている。例えば、結晶セルロース単独の球形顆粒について、特開昭 61-213201 号公報や「第 7 回 製剤と粒子設計シンポジウム講演要旨集（1990 年 10 月 24・25 日）p. 89」、あるいは特開平 7-173050 号公報等に開示があり、商品も市販されている。

【0007】結晶セルロースと乳糖などの水溶性物質を併用したものについては、特開平 5-229961 号公報、特開平 4-283520 号公報および前記特開昭 61-213201 号公報、特開平 7-173050 号公報等に記載があり、結晶セルロース 30% と乳糖 70% の混合球形顆粒が最近上市されている。また、乳糖単独の球形顆粒も特開平 6-205959 号公報に開示されている。

【0008】これらの球形顆粒のうち、結晶セルロースを含むものは、崩壊、溶出に長時間を要することがあり、溶出制御層が不適当であると、薬剤の完全溶出を期せないことがあったり、消化されないで排泄されるセルロースがあつて患者に薬効についての疑念を抱かせることがあるほか、製造原価が高いなどの問題点がある。また、乳糖単独のものは、乳糖の結合力が弱くて硬度が低いことと、乳糖の結晶性状が針状であるため、顆粒表面の凹凸が大きく、摩損度が大きいという難点がある。

【0009】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、溶解性能がよく、硬度が高く、表面が平滑でブロッキング等が生じない球形顆粒を安価に製造することを目的とするものである。

【0010】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、従来の球形顆粒にみられる前記の欠点を解決するため、各種の処方を検討した結果、従来の球形顆粒の外層部の蔗糖の一部または全部に替えて、澱粉の種々の程度の糖化物（加水分解物）、またはその還元物である糖アルコールを用いると、良好な物性を有する球形顆粒を得ることができることを発見して本発明を完成した。

【0011】すなわち、本発明は、層部が填料と結合剤

(3)

とから成り、該填料は少くともその一部が水溶性炭水化物の微粉末であり、該結合剤は該填料と同一または異なる水溶性炭水化物であって、前記填料または結合剤の水溶性炭水化物の少くとも一方は澱粉糖化物またはその還元物であるような前記層部を有することを特徴とする球形顆粒に関するものである。

【0012】本発明は、前記層部が、層部と異なる組成の核の外側に形成されている球形顆粒に関するものである。また本発明は、上記球形顆粒の外側に薬効成分および溶出制御成分を含有する医薬品に関する。

【0013】本発明は、接粉部の水平断面が円形の容器の底部に回転円板を有する遠心転動造粒装置に核を仕込み、水溶性炭水化物を含む微粉末を散布しつつ、該微粉末と同一または異なる水溶性炭水化物を含む水溶液を添加して前記核の外側に層部を球形に形成させて転動造粒し、その際、前記微粉末と水溶液の水溶性炭水化物の少くとも一方を澱粉糖化物またはその還元物とすることを特徴とする前記球形顆粒の製造方法に関する。

【0014】なお、本発明にいう「水溶性炭水化物」とは、室温の水に容易に溶解する炭水化物を意味するものであり、澱粉のように加熱しないと溶解しないものは含まない。

【0015】

【発明の実施の形態】現在、本発明が改良の対象としている従来の蔗糖と澱粉より成る球形顆粒は、蔗糖の結晶を核として、遠心転動造粒装置で転動させつつ、蔗糖と澱粉の微粉末を散布し、蔗糖の50～60%水溶液を噴霧してこれらの微粉末を核上に付着させて造粒することにより得られている。この方法では、蔗糖微粉末の一部は、蔗糖水溶液に溶解して飽和水溶液となり、一部は溶け残って微粉末のままこの蔗糖水溶液を結合剤として蔗糖の結晶からなる核に固着する。それ故、この外層部は蔗糖微粉末と澱粉を填料とし、蔗糖を結合剤とした構造となっている。かかる構造の球形顆粒において、填料と結合剤の双方が蔗糖を主としたものであると強度が小さく、グルコースやソルビトールのような単糖類を使用したときも同様に低強度である。

【0016】本発明の球形顆粒の層部形成に使用する結合剤としては、粘着力が大きく、或る程度分子量の大きなオリゴ糖やオリゴ糖アルコールが適しており、特に安価で容易に入手しうる澱粉糖化物即ち通常水飴と言われているものや、還元麦芽糖などのようなその還元物が好ましい。上記の結合剤を用いると、散布した微粉末のうち、水溶性の物質は噴霧される水溶性炭水化物の水溶液に一部溶解して結合剤として機能するから、散布する微粉末として上記澱粉糖化物やその還元物を使用しても好結果が得られる。

同様である。糖化が進みすぎて、グルコースやソルビトールなどの単糖やマルトースやマルチトールなどの2糖が多くなると強度が小さく、逆に糖化が不十分なものは高粘度となって、噴霧時の水溶液濃度を高くできず、また溶解速度が小さくて散布微粉末が結合剤として作用し難くなる。適当な糖化の程度は、糖化方法や条件によって異なるので一概に定めるのは困難であるが、糖化程度の指標として3糖、即ちマルトリオースやマルトリイトールが2～80%で単糖が20%以下、かつ4糖以上が80%以下であるものが好ましい。

【0018】本発明球形顆粒の填料と結合剤とは、同一の澱粉糖化物またはその還元物であってもよく、この場合は本発明方法における散布微粉末中の水溶性炭水化物は噴霧される水溶性炭水化物と同一のものとなる。また、填料と結合剤とは異っていてもよく、この場合は散布微粉末中の水溶性炭水化物と噴霧される水溶性炭水化物とは異なるものを使用するが、前述のように結合剤中には散布微粉末中の水溶性炭水化物成分をも含有するものとなる。

【0019】本発明球形顆粒の填料には、水溶性炭水化物以外の微粉末を含有していてもよく、これには薬効成分や澱粉、微結晶セルロース、粉末セルロース、二酸化チタンなどの顔料などが例示される。結合剤中には、水溶性炭水化物のほか、他種の結合剤や薬効成分を含有していてもよい。

【0020】本発明球形顆粒は上記填料と結合剤とから成る層部のみで形成されていてもよいが、製造上の便宜さからは、中心の層部と異なる組成の核の外側に層部が形成されているものがよく、この核としては蔗糖や乳糖などの炭水化物の結晶や、所望の直径より小さな直径の球形顆粒が用いられる。核は、最長部が0.2～0.6mmのものが好ましい。

【0021】本発明の方法に用いられる造粒装置としては、市販の遠心転動造粒装置（例えばフロイント産業株式会社製の「CF造粒装置」）、即ち接粉部の水平断面が円形の容器の底部に回転円板を有する装置が好適である。この装置の接粉部は通常円筒形であるが、截頭逆円錐形や球の一部のような形状でもよい。回転円板は平板である必要はなく、縁部が上に反った皿状をなしていてもよく、また円板中央部が円錐状や山型に盛り上った形をしていてもよい。回転円板は前記CF造粒装置のように接粉部が平滑であるのが好ましい。この装置の容器の内壁と回転円板との間は0.2～1mmの間隙となっていて、内容物の落下防止と乾燥作用を果すため、下方から気体が入力される。

【0022】本発明の造粒方法を実施するには、前記した遠心転動造粒装置に核を仕込んで回転円板を回転し、

(4)

とが必要であり、水溶性炭水化物の溶解度により個々に異なるが、普通は約10～70%の濃度とする。散布する微粉末と水溶液との添加速度は、核上の微粉末の溶解残部と水溶液との比（液／固比）が一定の範囲となるように制御する公知の技術（例えば「月刊薬事31, No. 11, 83～89, (1989)」）により行うのがよい。

【0023】このようにして造粒を続けると、核上に次第に外層部が形成され、転動作用のために、核として結晶などの非球形粒子を用いたものも球形に近づいて行く。核と微粉末の粒度を適当に選択すれば、最小限の外層量で、所望の粒子径を有する球形度の良好な顆粒を得ることができる。

【0024】本発明の球形顆粒は硬度が大きく、ブロッキング性がない為取扱い易く、水溶性物質や消化可能な物質のみで構成することができるので、未消化で排泄されることもなく、また水溶性炭水化物を適宜選択すれば所望の溶解速度の顆粒とすることができ、医薬品の溶出制御用の基材として、従来にない、すぐれた性能を有しており、この他着色、着味等を施して食品の装飾や味付けなどに利用することもできる。

【0025】

【実施例】以下に実施例および比較例に従って本発明をより詳しく説明するが、本発明はこれらの実施例によって限定されるものではない。

【0026】実施例1～5、比較例1

遠心転動造粒装置CF-360（フロイント産業株式会社）に核として蔗糖結晶（グラニュー糖）の0.3～0.42mm品500gを仕込み、回転円板下方から空気を送入しつつ180RPMで回転した。散布微粉末として蔗糖（粉糖）の粒径5～30μmのもの60%、コーンスターチ40%の混合粉末1,000gを散布しつ

つ表1に示す水溶性炭水化物50%水溶液200gを噴霧して造粒した。得られた球形顆粒の粒度は直径0.5～0.7mmで、いずれも真球度は良好であった。岡本精工（株）製の硬度測定装置「グラノ」により顆粒1個ずつの圧潰強度のピーク値（g）を測定し、顆粒20個の平均値を得られた顆粒の硬度とした。これらの球形顆粒の性質を表2に示す。

【0027】実施例6

実施例4の散布微粉末を蔗糖の粒径5～30μmのもの60%と、微結晶セルロース アビセルPH-301（旭化成工業（株）製）40%の混合粉末1,000gとしたほか実施例4と同様に操作して直径0.5～0.7mmの良好な球形顆粒を得た。その性質を表2に示す。

実施例7

実施例4の散布微粉末を蔗糖の粒径5～30μmのもの1,000gとしたほか実施例4と同様に操作して直径0.5～0.7mmの良好な球形顆粒を得た。その性質を表2に示す。

【0028】実施例8～9

散布微粉末として実施例1～5の蔗糖に代えてアマルティ（表1参照）の粒径5～50μmのものを用いたほか実施例1～5と同様に操作した。実施例8は水溶性炭水化物水溶液として蔗糖水溶液を、実施例9はアマルティシロップを用いた。結果を表2に示す。

【0029】比較例2

噴霧する水溶性炭水化物として蔗糖の50%水溶液を用いたほか実施例7と同様に操作して直径0.5～0.7mmの良好な球形顆粒を得た。結果を表2に示す。

【0030】

【表1】

(5)

区 分	No.	水溶性炭水化物		組 成 (%)			
		商 品 名	種 類	単 糖	2 糖	3 糖	4糖以上
実 施 例	1	マルトッパ ¹⁾	糖	<5	50~55	15	30
	2	フジシラップ 2 2 ²⁾	〃	9	10	12	69
	3	アマルティ ³⁾	糖アル コール	<3	88~95	2~9	1~4
	4	アマルティ ³⁾ シロップ	〃	2~4	75~77	9~14	6~10
	5	PO-20 ³⁾	〃	2~4	7~10	9~11	75~80
比較例	1	———	蔗糖	0	100	0	0

註) 1) 加藤化学(株)製 酵素糖化水飴

2) 〃 酸糖化水飴

3) 東和化成工業(株)製 還元澱粉糖化物

【0031】

【表2】

区 分	No.	硬 度 (g/mm ²)	ブロッキング性	備 考
実 施 例	1	267	なし	
	2	295	〃	
	3	229	〃	
	4	269	〃	
	5	246	〃	
	6	280	〃	
	7	252	〃	
	8	282	〃	
	9	237	〃	
比較例	1	112	なし	市販品と略同一処方 同 上
	2	186	あり	

【0032】

【発明の効果】表1および表2から明らかなように、本発明の球形顆粒はさらに薬剤等からなる層をコーティングする際の操作に十分に耐え得る高い硬度を有してお

り、かつブロッキング性がないことから薬剤層等のコーティング操作がし易く、均質な医薬品顆粒を製造するために適したものである。

(6)

フロントページの続き

(72)発明者 坂田 有司
東京都新宿区高田馬場2丁目14番2号 フ
ロイント産業株式会社内